

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-22645

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/48  
A 61 J 1/06

識別記号

庁内整理番号  
7057-4C  
7445-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)2月18日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ 光不安定化合物包容用軟カプセル

⑯ 特 願 昭53-96355

⑰ 出 願 昭53(1978)8月7日

⑱ 発 明 者 森俊雄

大阪市平野区平野西4-7-6

⑲ 発 明 者 西村健一

高槻市城南町2-22-12

⑳ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

大阪市東区道修町4丁目3番地

㉑ 代 理 人 弁理士 植木久一

明 細 書

1. 発明の名称

光不安定化合物包容用軟カプセル

2. 特許請求の範囲

(1) 軟カプセル皮膜中に食用黄色5号を均一に分散させてなることを特徴とする光不安定化合物包容用軟カプセル。

(2) 特許請求の範囲第1項において、光不安定化合物が4-(2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-8,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジンである軟カプセル。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、光不安定化合物を包容するための新規な軟カプセルに関するものである。

軟カプセルとは、ゼラチン等にグリセリンやソルビット等を加えて軟化した薬剤包容用カプセルで、一般的には2枚の軟カプセル皮膜の間に薬剤を挟み込み、適当な型を用いて球体、楕円体又は円筒体等に圧縮成形される。そしてこの軟カプセルは、①各種医薬品を経口的に投与できる、②携

帯に便利である、③薬理効果が迅速に現われる、等多くの利点を有している。ところが光不安定化合物たとえば4-(2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-8,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジン等を軟カプセルに包容すると、これは光によつて分解若しくは変質して薬理効果を喪失するから、前記利点を有効に活用できない。

ところがフリードリフヒ・ボフサート等は、特開昭48-28621号において、ゼラチン膜中に特定波長の光を吸収する染料及び不透明化剤を均一に分散させた軟カプセルであれば、その中に包容される4-(2-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-8,5-ジカルボメトキシ-1,4-ジヒドロピリジン(一般名:ニフェジピン)の光による分解若しくは変質が可及的に防止できることを見出し、新しい軟カプセルとしての新技術を提供した。

この発明の発明者等もかねてよりこの種の研究に挑み、光不安定化合物の光による分解若しくは変質を可及的に防止し得る様な軟カプセルの開発

を期して独自の研究を進めてきた。その結果、軟カプセル皮膜中に食用黄色5号(サンセフトイエローP O F)を均一に分散させてやれば、不透明化剤を配合しなくとも光不安定化合物を長期間安定に保持できることを見出し、茲にこの発明を完成するに至つた。

即ちこの発明の要旨は、軟カプセル皮膜中に食用黄色5号を均一に分散させたところに特徴があり、この軟カプセル中に光不安定化合物を包容することによつて該化合物の光による分解若しくは変質を可及的に防止し、その優れた薬理効果を長期間維持せしめ得ることになつたものである。

この発明における軟カプセルの構成成分或はその調製法等は何らの制限もつけず、公知或は今後開発されるであろうすべての構成成分を利用することができる。たとえば一般的な構成成分としては、ベースとしてゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルアルコール等を使用し、これにグリセリン、ソルビット或は可塑性油脂等の軟化剤、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸エステル、サリチ

ル酸エステル、ソルビン酸エステル、サリチル酸、定息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸等の防腐若しくは防かび剤、或は所望に応じて着色剤等他の補助剤を、溶媒(精製水)中に均一に混合したもので、この調製過程の適當時期に適量の食用黄色5号を配合すればよい。そしてこの調合液をたとえばガラス板上に塗布して乾燥し皮膜状にすればよく、光不安定化合物をこの皮膜に包容することによつてその薬理効果を長期間維持することができる。尚食用黄色5号の配合率は特に限定されないが、光不安定化合物の分解等を確実に防止するためには軟カプセル皮膜中に少なくとも0.5重量%程度は含有させることが望まれる。一方配合率の上限は特に存在しないが、軟カプセル皮膜としての本来の機能を失わず且つ経済性を満足する意味では5重量%程度を一応上限とするのがよい。

上記軟カプセル皮膜中に包容される光不安定化合物としては、ニフェジピン等が挙げられるが、これらはグリセリンや精製水等の分散媒及び芳香剤や甘味剤等の調合補助剤と調合して用いるのが

一般的である。尚この調合工程或は調合物を軟カプセル皮膜で包容する工程等は、光を避けて行なうべきは当然であるが、この場合食用黄色5号を含んだフィルターを通した散光下で作業を行なえば、光不安定成分の分解・変質を防止できるので好都合である。

光不安定化合物含有調合物を上記軟カプセル皮膜中に包容させる手段は、格別特殊な方法を必要とする訳でなく、公知の方法をそのまま或は適宜変更して採用すればよい。

この発明は概略以上の様に構成されているが、要は軟カプセル皮膜中に適量の食用黄色5号を配合することにより、光不安定化合物の分解・変質を可及的に防止し、軟カプセルの形態でその薬理効果を長期間維持し得ることになつたものである。

次にこの発明の実験例を示すが、下記は代表例であつてこの発明を限定する性質のものではなく、前記の趣旨に徴して適宜変更することも可能であり、それらは何れもこの発明の技術の範疇に含まれる。

#### 実施例1

##### (軟カプセル皮膜の調製)

第1表に示す配合比率に従つて製膜原料を秤取り、精製水200gを入れたナス型フラスコに各処方量の成分を投入する。ゼラチンが十分の水を含んで膨潤した後、ゴムロート型冷却器を装着しマントルヒーターで60℃に加熱して完全に溶解させる。溶解後溶液を50℃まで冷却し、T L O用のアプリケーターを用いてガラス板上に厚さ1mmの皮膜を形成する。次いで室温まで冷却してゲル化させた後ガラス板よりはがし、室温で1昼夜風乾させる。

第 1 表

処方番号	1	2	3	4	5
ゼラチン	100	100	100	100	100
グリセリン	80	80	80	80	80
パラオキシ安息香酸エチル	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
パラオキシ安息香酸プロピル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
酸化チタン	—	85	—	—	85
食用黄色5号	—	—	1	8	1

(単位: g)

## (光不安定化合物の調合)

マクロゴール400(三洋化成株式会社製)296gをステンレス製容器に取り、これに10gのニフェジピンを投入して攪拌溶解させる。他方精製水57gにサッカリンナトリウム0.5gを溶解しておき、グリセリン16g及びヘツカ油0.5gと共に先に得た主剤溶液に加えて攪拌し均一な溶液とする。尚この調合工程は光を避けた状態で行う。

## (軟カプセルによる包装)

上記で得た調合剤約8mlを直径約8cm、深さ約1cmの金属容器中に採取し、前記5種の軟カプセル皮膜で完全に覆つて散光試験用試料とする。尚上記の作業もすべて光を避けた状態で行う。

上記で得た各試料を照度20,000ルクスの散光下に保存し、経日毎にサンプリングして活性成分(光不安定成分)の減少量を測定する。

## (定量方法)

## a. 試料溶液の調整

ニフェジピン原末約50mgに相当する軟カ

プセル内の調合剤を取出して精秤し、100mlの褐色メスフラスコに入れ、これに0-ジニトロベンゼン1mg/mlエタノール溶液2.5mlを加え、均一に溶解させた後エタノールで全量を100mlとし試料溶液とする。別にニフェジピンの純品50mgを精秤し、上記と同様にして標準溶液を調整する。

上記で得た標準溶液、試料溶液、標準溶液の順に高速液体クロマトグラフィーに注入し、試料溶液中の前記ジヒドロビリジンを定量する。

## b. 高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: マイクロポズダパックNH<sub>2</sub>

移動相: n-ヘキサン/エタノール/クロロホルム=90/5/5

温度: 室温

流量: 2.0ml/分

検出: UV254nm

サンプルサイズ: 5μl

結果を第2表に一括して示す。

第 2 表

処方番号	1	2	3	4	5
食用黄色5号添加量 (対ゼラチン重量%)	0	0	1	3	1
酸化チタン添加量 (対ゼラチン重量%)	0	8.5	0	0	8.5
軟カプセル皮膜の外観	無色透明	白色不透明	微色透明	同左	微色不透明
散光下 放置日数	初期値	100	100	100	100
	1日後値	0	0	100	100
	3日後値	—	—	100	100
	10日後値	—	—	98	99
	20日後値	—	—	97	97

(照度: 20,000ルクス)

第2表の結果からも明らかな如く、軟カプセル基材中に酸化チタン(不透明化剤)を配合しても光分解防止効果はまったく現われないが、少量の食用黄色5号を配合することによつて、光不安定化合物の分解・変質は可及的に防止される。

出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁護士 橋本久



Best Available Copy

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 55-022645  
(43)Date of publication of application : 18. 02. 1980

---

(51) Int. Cl. A61K 9/48  
A61J 1/06

---

---

(21)Application number : 53-096355 (71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD  
(22)Date of filing : 07. 08. 1978 (72)Inventor : MORI TOSHIO  
NISHIMURA KENICHI

---

(54) SOFT CAPSULE FOR ENCAPSULATION OF LIGHT-UNSTABLE COMPOUND

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the title capsule free from opacifying agent and capable of storing a light-unstable compound for a long time, by dispersing tartrazine homogeneously in the casing material of a soft capsule.

CONSTITUTION: Tartrazine (FD & C yellow No. 5) is homogeneously dispersed in the casing material of soft capsule for the encapsulation of a light-unstable compound, esp. 4-(2'-nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-3, 6-dicarbomethoxy-1, 4-dihydro-pyrrolidine (nifedipine). The capsule suppresses the photo-degradation or deterioration of the light-unstable compound, and keeps the pharmacological effect for a long time.

---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) ; 1998, 2003 Japan Patent Office